

Ein Beitrag zum Thema der Phenacetin-Niere

Ein klinischer Bericht über 100 Patienten

von

Elke Köberle

aus

Memel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548617_0013

Aus der 4. Medizinischen Klinik
der Städt. Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. U. Gessler

Ein Beitrag zum Thema der Phenacetin-Niere

Ein klinischer Bericht über 100 Patienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Elke Köberle
aus
Memel

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch
Referent: Prof. Dr. U. Geßler
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 27. 6. 1972

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

1. Literatur
2. Pathogenese
3. Klinisches Bild
 - a) Niere
 - b) Leber
 - c) Blut

II. Auswertung des Krankengutes der IV. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg

1. Beschreibung des Krankengutes
2. Organmanifestation
 - a) Niere
 - b) Leber
 - c) Blut

III. Diskussion

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

I. Einleitung

1. Literatur

Seitdem im Jahre 1953 Spühler und Zollinger (75) erstmals auf die Möglichkeit einer kausalen Bedeutung des Abusus phenacetinhaltiger Analgetika für chronische Nierenleiden hingewiesen haben, wurden die Zusammenhänge nicht nur in vielen Kliniken der Schweiz beobachtet (3, 21, 22, 29, 42, 77, 78, 79, 80, 89), sondern anschließend auch in den skandinavischen Ländern (18, 32, 50, 52), in zunehmender Zahl auch in Deutschland (25, 27, 43, 53, 66, 67, 68, 69), Amerika und Australien (26, 34, 35, 36, 37).

Der Beginn und Verlauf dieses heimtückischen Nierenleidens pflegen mehr oder weniger symptomlos zu sein, bis schließlich die renale Insuffizienz oder die renale Anämie die Patienten zum Arzt führt. Die an sich unspezifischen Allgemeinbeschwerden wie Kopfschmerzen, Ermüdbarkeit, allgemeine Leistungsschwäche, verminderte Initiative, Inappetenz, Gewichtsabnahme, erhöhter Durst, Neigung zu Erbrechen, Blässe, ungesunde schmutziggraue Verfärbung der Haut, sollten immer an dieses Nierenleiden denken lassen.

2. Pathogenese

Zum Mechanismus der Nierenschädigung beim Phenacetinabusus können bisher nur Hypothesen aufgestellt werden. Der eigentliche Mechanismus liegt auch heute noch im Dunkeln und wird wahrscheinlich erst durch das Ergebnis weiterer Tierversuche abgeklärt werden können.

Die bisher aufgeworfenen Möglichkeiten sind nach Möschlin(48):

1) Phenacetin oder seine Abkömmlinge:

Das Phenacetin wird im Körper rasch abgebaut, dabei entsteht zum größeren Teil N-acetyl-p-aminophenol und zu einem kleinen Teil Paraphenetidin (9).

Die experimentellen Befunde über Nierenschäden nach Phenacetin-gabe sind widersprechend. Miescher und Mitarbeiter (44) hatten 1958 mitgeteilt, daß langdauernde Einnahme von Phenacetin bei Kaninchen das Zustandekommen einer bakteriellen Interstitiellen Nephritis fördere. Sie haben jedoch 1961 diese Befunde widerrufen (45).

Versuche mit Ratten von Pletscher und Studer (55) waren negativ. Fordham (13) erzielte positive Befunde bei Ratten. Thoelen (79) gelang es bei Mäusen interstitielle Infiltrate der Niere der behandelten Tiere hervorzurufen. Doch sind diese Ergebnisse durch das spontane Vorkommen von interstitiellen Nephritiden und Pyelonephritiden bei diesen Tieren mit Vorsicht zu genießen (20).

Gsell und Mitarbeiter glauben deshalb (21), daß in diesen Fällen besondere zusätzliche Momente zum Auftreten einer interstitiellen Nephritis führen.

2) Toxische Beimengungen:

4-Chloranilid, das bei bestimmten Verfahren der Herstellung von Phenacetin anfällt, jedoch nicht bei dem von der Firma Bayer verwendeten Verfahren der Herstellung aus reinem P-aminophenol. (Brit. med. J. 1960 I, 714)

3) Hämoglobinabbauprodukte:

Phenacetin als Anilinabkömmling führt im Blut zu Methämoglobinbildung und Verdoglobinbildung. Möglicherweise sind gerade solche denaturierten Eiweißkörper bei einer chronischen Einwirkung und eventuellen Rückresorption in den Tubuli bei jahrelanger Dauer doch nicht ohne Folgeerscheinungen für die Niere (20). Diese Frage ist noch nicht voll geklärt.

4) Zusammenwirkung dieser Faktoren oder in Verbindung mit chronischen Infekten (20).

3. Klinisches Bild

Die toxischen Folgeerscheinungen des Phenacetinabusus betreffen vor allem folgende Systeme:

- 1) Niere
- 2) Blut
- 3) Leber

1) Interstitielle Phenacetinnephritis

Die pathologisch - anatomischen Befunde dieser chronischen interstitiellen Nephritis sind von Zollinger (89) und später von Scheidegger (69), Uehlinger (84) und Gloor (16) in der Schweiz ausführlich beschrieben worden. Nach Zollinger "ist bei den chronisch-interstitiellen Nephritiden nach Phenacetinabusus die Oberfläche ausgesprochen blaß, die Rindenmarkgrenze völlig verwischt. Histologisch fällt eine diffuse Verbreiterung der Interstitien auf, und zwar ohne die radiäre Streifenbildung, die für die Pyelo-

nephritis charakteristisch ist. Auffällig ist auch das gute Erhaltensein der Glomerula, insbesondere fehlen auch die bindegewebigen Kapselverdickungen, wie sie bei der Pyelonephritis gefunden werden. Tubuli und interstitielle Kapillaren werden durch das verbreiterte Interstitium stark komprimiert und sind häufig nur noch als solide Zellstränge erkennbar. Die Verbreiterung des Interstitiums ist auffällig homogen. Man hat den Eindruck, es handele sich um ein chronisch gewordenes Ödem mit Kollagenisierung der Fasern, aber ohne Granulombildung. Dementsprechend ist auch die architektonische Anordnung der Tubuli und der Kapillaren nicht gestört. Die interstitiellen Infiltrate sind vor allem wiederum in der Markklingengrenze anzutreffen und bestehen aus Lymphozyten und Plasmazellen. Die Basalmembranen der Tubuli sind hochgradig verdickt und etwas aufgesplittert, aber ziemlich scharf begrenzt".

Sehr häufig werden Papillennekrosen verschiedenen Alters beobachtet (15, 16, 19, 30, 37, 39, 63, 66, 75, 76, 78, 85).

Klinisch liegt im wesentlichen ein anhypertones Nierenleiden vor. Erst mit zunehmender Schrumpfung treten mäßige Grade von Hypertonie auf. Die Urinbefunde sind chemisch und morphologisch gering oder sogar fehlend.

Die Proteinurie kann entweder völlig fehlen oder nur sehr mäßig sein. Meist finden sich nur Spuren von Eiweiß. Der Sedimentbefund ist davon abhängig, ob eine gleichzeitige pyelonephritische Komplikation besteht oder nicht. Meist besteht eine Mikrohämaturie, die aber - falls vorhanden - äußerst gering ist. Ganz vereinzelt kommt es zu Makrohämaturie (21).

Die Leukozyten im Urin sind meist vermehrt. Bakteriologisch finden sich in einzelnen Fällen Colibakterien oder andere Erreger. Meist ist der Urin steril. Andere Autoren fanden die begleitende pyelonephritische Infektion wesentlich häufiger (53, 62).

Erst die Prüfung der Nierenfunktion läßt schon frühzeitig die tiefgreifende Störung erkennen.

Die Verminderung der 4-Std.-Ausscheidung im Volhardschen Versuch und die Herabsetzung des Konzentrationsvermögens, oft mit einer Polyurie einhergehend, sind frühzeitig nachweisbar.

Gsell, Rechenberger und Miescher (22) sahen bei eindeutigen Fällen nur eine Konzentrationsfähigkeit bis 1016. Zur Beurteilung der Nierenleistung bewährt sich die Kreatinin-Clearance, wobei trotz relativ guter Werte bereits schwere Verminderungen des Konzentrationsvermögens vorliegen, die auf die deutliche Bevorzugung der tubulären Störungen hinweisen.

Der Phenolrot-Test ist in der Regel früher und schwerer gestört als die Kreatinin-Clearance (75).

Die Störung der Wasserrückresorption drückt sich schon sehr früh in einer Hypo- und Isosthenurie unter schwerer Beeinträchtigung des Konzentrationsvermögens aus, während die Fähigkeit zur Verdünnung noch länger erhalten bleibt. Bei zunehmender Organschrumpfung tritt zur tubulären Insuffizienz auch die glomeruläre Insuffizienz, die durch eine Erhöhung der harnpflichtigen Eiweißabbauprodukte im Blut gekennzeichnet ist.

2) Blut

Die relativ frühzeitige und nahezu regelmäßig auftretende Anämie kann am ehesten noch als Frühsymptom bei Phenacetinabusus aufgefaßt werden.

Phenacetin ist ein Anilinabkömmling und führt als solcher zur Bildung von "Verdoglobin-S", d. h. einer nicht mehr reversiblen Oxydationsstufe des Hämoglobins, und manchmal auch zum Auftreten kleiner Mengen Met-Hämoglobin (55, 74, 82, 88, 89). Die Empfindlichkeit ist sehr verschieden. So sah Moeschlin (48) Patienten, die schon nach 3 bis 4 Tabletten täglich die "schmutzig-graue Zyanose" aufwiesen, während bei anderen Patienten diese Veränderungen erst bei 8 bis 10 Tabletten oder mehr in Erscheinung trat. Gleichzeitig mit dem Auftreten pathologischer Blutpigmente kommt es in den Erythrocyten zur Bildung typischer Heinz'scher Innenkörper (7, 46, 47).

Infolge des vermehrten Abbaus der geschädigten roten Blutkörperchen im Sinne einer toxisch hämolytischen Anämie treten erhöhte Reticulocytenwerte von 30 bis 70 evtl. 100 ‰ auf. Die Überlebenszeit der Erythrocyten ist stark verkürzt (20, 51, 55).

3) Leber

Bei langjährigem Phenacetinabusus fiel zunächst eine eigentümliche Verfärbung der Niere auf (17, 69, 75). Auch die Leber kann einen intensiv dunkelbraunen Farbton aufweisen (17, 69). Diese Verfärbung ist auf das Vorkommen eines unregelmäßig im Cytoplasma verteilten gelbbraunen eisennegativen Pigments zurückzuführen, das aus feinen rundlichen und eckigen Körnchen besteht. Manchmal ist es dem Hämosiderin

vergesellschaftet. Dieses eisennegative Pigment läßt sich am Tier durch Überbelastung mit Phenacetin erzeugen (1, 13, 58, 70, 87). Es liegen Untersuchungen vor, die dafür sprechen, daß das sogenannte Phenacetinpigment zur Gruppe der Abnutzungspigmente gehört. In Fällen von Phenacetinabusus findet sich in der Leber und Niere reichlich eisennegatives Pigment (60), das sich elektro-
nenoptisch nicht vom Lipofuscin unterscheidet (1).

Ein weiterer Hinweis auf die Lipofuscinnatur des Phenacetinpigmentes ergibt sich aus der Beobachtung, daß am Hund nach langfristiger Belastung mit großen Phenacetindosen in Leber und Niere ein Pigment auftritt, das sich aufgrund seines histochemischen Verhaltens nicht vom spontan vorkommenden Abnutzungspigment alter Hunde unterscheidet (1).

Auch die elektronenmikroskopischen Befunde an mit Phenacetin überlasteten Ratten lassen sich in dieser Richtung deuten (83). Auch Berneis und Studer (5) konnten den Beweis erbringen, daß es sich bei dem Pigment nach langzeitiger Phenacetinbelastung um Lipofuscin handelt.

II. Krankengut

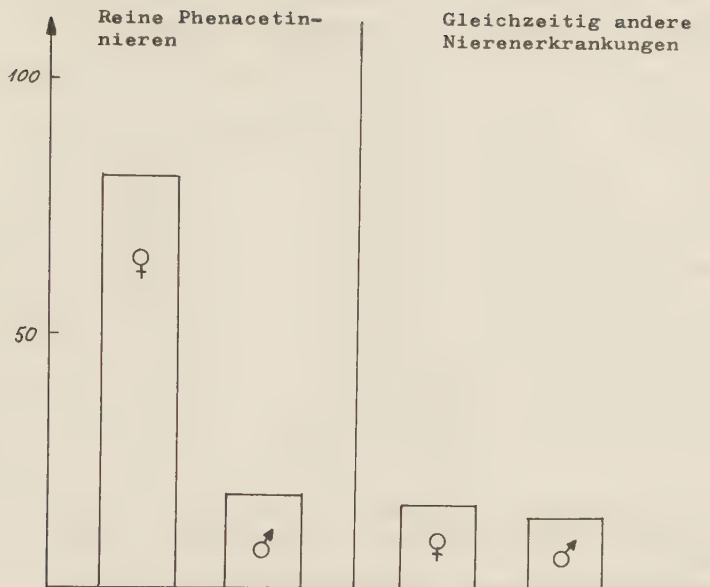
Über einen Zeitraum von vier Jahren hinweg wurden in der IV. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten der Stadt Nürnberg bei systematischer Befragung aller Neuaufgenommenen 130 Personen gefunden, welche regelmäßig, täglich und über Jahre hinweg phenacethaltige Schmerzmittel eingenommen hatten.

Entsprechend den Feststellungen in anderen Ländern neigen offenbar auch bei uns vorwiegend Frauen zu einem chronischen Analgetika-Abusus.

So handelte es sich bei den insgesamt 130 Patienten um 97 Frauen und 33 Männer in einem Durchschnittsalter von 51,8 Jahren bei den Frauen und 54,8 Jahren bei den Männern.

Von den insgesamt 130 Personen mit nachweisbarem Phenacethinabusus wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die gleichzeitig Diabetes mellitus, Cystennieren, Nierendysplasien oder eine Steinanamnese hatten, oder bei denen die Nierenerkrankung schon vor Beginn der Tabletteneinnahme bekannt war, so daß als reine Phenacethinieren 100 Personen dieses Personenkreises angesehen werden konnten, 81 Frauen und 19 Männer.

Anzahl



Die Dauer des Phenacetinabusus bei diesen 100 Patienten erstreckte sich von zwei Jahren als kürzesten Zeitraum bis zu 50 Jahren als längsten Zeitraum.

Die verbrauchten Phenacetinmengen lagen zwischen 1 kg und 30,9 kg. Durchschnittswert von 6,8 kg pro Person.

Abususdauer und eingenommene Phenacetinmenge von
100 Patienten:

Abususdauer Jahre	Zahl der Patienten	Phenacetin- gesamtmenge kg	Zahl der Patienten
2	1	- 1	
3 - 5	3	1 - 2	13
6 - 10	32	2 - 3	12
11 - 15	14	3 - 4	17
16 - 20	26	4 - 5	10
über 20	24	5 - 6	14
		6 - 7	4
		7 - 8	6
		8 - 9	2
		9 - 10	7
		10 - 15	6
		über 15	9
Zusammen	100		100

Der durchschnittliche Tagesverbrauch lag bei den Frauen bei 1,67 g Phenacetin, bei den Männern bei 1,2 g Phenacetin.

Acht der weiblichen und der vier der männlichen Patienten kamen präurämisch zur Aufnahme.

Von diesen insgesamt 100 Patienten, die als reine Phenacetinnieren bezeichnet werden, sind inzwischen 26 verstorben, davon 14 im Zustand der Urämie.

Drei der Frauen wurden in das chronische Hämodialyseprogramm der IV. Medizinischen Klinik aufgenommen.

Da die Tabletten sucht besonders in bestimmten Industriezweigen anderer Länder beobachtet wird und unter den Frauen der schweizer Uhrenindustrie geradezu als Berufskrankheit bezeichnet werden kann, interessiert auch hier die Berufsverteilung.

Industriearbeiter	25
Angestellte	12
Gastwirte	2
Landwirte	2
Polizisten	2
Krankenschwester	1
Hausfrauen	52
Verschiedene	4

	100

Von der Gruppe der Hausfrauen waren bei Beginn des Tablettenabusus ca. 50 % als Industriearbeiter und Angestellte tätig, so daß sich doch gewisse berufliche Einflüsse ablesen lassen.

64 der Patienten nahmen nur ein bestimmtes Analgetikum ein. 36 Patienten griffen zu verschieden phenacetinhaltigen Präparaten.

Mit an der Spitze liegen Spalttabletten alter Art, die entweder allein oder mit anderen Schmerzmitteln kombiniert bevorzugt werden. Es folgen Thomapyrin, Gelonida, Neuralgin, Temagin und Dolviran, Saridon, Eu-med und Asthmin.

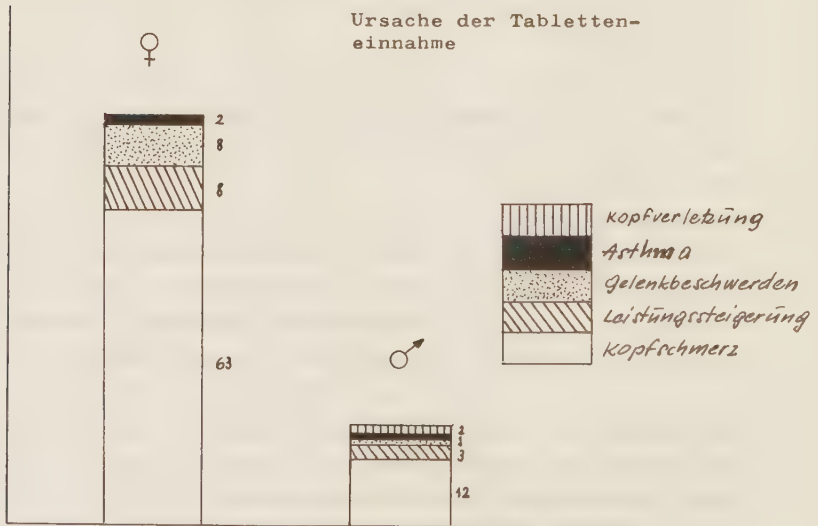
Die geläufige Erfahrung, daß der Tablettenabusus von den Patienten oft bagatellisiert oder gänzlich verheimlicht wird, machten auch wir. Mehrfach konnte erst unter Hinweis auf die bereits eingetretenen Organschäden nach eingehender

Befragung der wahre Umfang des Schmerzmittelmißbrauchs aufgedeckt werden. Die Angaben der nächsten Angehörigen über die täglichen Tablettengewohnheiten waren oft zuverlässiger als die der Patienten selbst.

Auch waren die Phenacetinpatienten sehr häufig auf den ersten Blick an dem "schmutzig-grauen" Hautkolorit zu erkennen.

Nach einiger Erfahrung haben wir diese Patienten nicht nach dem "ob", sondern nach dem "wieviel" an Schmerzmitteln gefragt und durch diese Überraschungsfrage wohl manche Verheimlichungstendenz durchbrochen.

Wie in anderen klinischen Berichten waren die weitaus häufigste Ursache der ständigen Schmerzmitteleinnahme Kopfschmerzen. Organisch ausgelöste Schmerzzustände findet man im allgemeinen relativ selten, hier überwiegen die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.



Der eigentliche Antrieb zur Gewohnheitsbildung liegt weniger in der Phenacetinkomponente der stets gebrauchten Kombinationsanalgetika, sondern in dem psychischen Effekt der anderen Teilkomponenten wie Coffein, Codein, Luminal u.a.m. Die damit erreichte Dämpfung von Unlustgefühlen und Leistungssteigerung ist ein zusätzlicher Faktor der Tabletteneinnahme. So gaben 11 unserer Patienten als zusätzlichen Grund der Tabletteneinnahme neben den Kopfschmerzen die Leistungssteigerung zu. Auffallend ist der hohe prozentuale Anteil der Frauen, nämlich 10 %.

N i e r e

An den Nieren ruft der Abusus phenacetinhaltiger Analgetika das Bild einer chronisch-interstitiellen Nephritis hervor, das 1953 von Spühler und Zollinger (75) erstmals beschrieben wurde.

Als Kriterien für die renale Insuffizienz galten in erster Linie das eingeschränkte Konzentrationsvermögen, die eingeschränkte Kreatinin-Clearance und Phenolrotprobe, sowie erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte.

Aus den in der untenstehenden Tabelle aufgeführten Funktionsanalysen läßt sich die gleichzeitige Einschränkung der tubulären und glomerulären Funktion ablesen:

-----			98 Patienten
Nierenschäden			-----
davon max.-spez. Gewicht	< 1015	74	
max.-spez. Gewicht	1015-1020	24	
endogene Kreatinin-Cl.	< 75 ml/min	96	
Kreatinin	> 1,2 mg%	95	
Harnstoff	> 40 mg%	76	
-----			-----

Bei den insgesamt 81 Frauen mit jahrelangem Phenacetinabusus zeigten zwei keinerlei Einschränkung der Nierenfunktion trotz Verbrauch bis zu 9,1 kg Phenacetin (Tabelle I, Nr. 16, 80).

Bei einer dieser Patientinnen fand sich jedoch schon eine ausgeprägte Lipofuscinose der Leber.

Kreatinin	Harnstoff	Konzentrations- vermögen	Kreatinin- Clearance	Phenol- rot	Phenacetin- menge	Lipo- fusin
0,8 mg%	47 mg%	1028	98 ml/min	35 %	9,1 kg	+
0,8 mg%	23 mg%	1033	105 ml/min	40 %	2,8 kg	

Bei zwei weiblichen (Nr. 5, Nr. 49) und einem männlichen Patienten (Nr. 8) lag trotz normaler Retentionswerte schon eine Einschränkung der Nierenfunktionsproben vor.

Tabelle I

Einige klinische Daten der 81 weiblichen und 19 männlichen Patienten

I. Frauen: 81

Fall Nr.	Alter	Phenacetin- menge kg	Dauer der Einnahme Jahre	Kreatinin mg%	Hb	RR
1.	63	10,0	35	2,5	6,8	200/120
2.	57	2,9	8	9,7	7,0	130/ 70
3.	43	7,3	20	9,0	6,2	200/110
4.	64	5,0	15	15,0	9,2	145/ 80
5.	63	6,5	50	1,1	12,5	180/ 90
6.	43	2,1	10	2,1	10,4	230/120
7.	43	5,8	10	2,5	11,0	130/ 80
8.	75	8,7	10	6,5	8,1	145/ 80
9.	47	9,1	20	8,0	7,9	190/105
10.	55	7,0	8	2,4	17,9	240/150
11.	56	3,6	30	12,0	11,9	210/120
12.	67	3,7	20	7,3	10,4	150/ 80
13.	46	4,6	32	6,6	11,9	175/100
14.	60	5,1	14	6,0	8,1	160/ 90
15.	35	8,4	15	12,0	7,5	110/ 60
16.	34	9,1	20	0,8	16,7	120/ 80
17.	55	5,5	12	5,6	8,8	190/ 90
18.	46	6,6	30	4,4	14,7	140/ 90
19.	47	9,4	26	2,5	13,5	160/ 90
20.	46	4,9	27	4,4	7,0	120/ 70
21.	40	5,4	24	1,7	12,6	120/ 80
22.	67	3,6	20	7,4	8,6	150/ 90
23.	29	7,3	9	23,8	5,7	180/110
24.	35	1,4	10	2,2	13,9	130/ 90
25.	43	2,7	10	3,3	9,2	130/ 90

Fall Nr.	Alter	Phen- acetin- menge kg	Dauer der Einnahme Jahre	Kreatinin mg%	HB	RR
26.	46	5,3	29	11,2	14,4	210/110
27.	60	1,8	10	14,8	8,6	160/ 90
28.	40	1,8	10	8,9	8,4	160/100
29.	48	6,6	18	4,3	14,7	170/100
30.	72	5,1	17	4,3	9,5	170/105
31.	60	15,6	20	9,2	5,5	170/100
32.	61	3,4	25	4,4	14,3	150/ 80
33.	33	7,6	21	2,1	8,4	190/110
34.	41	3,7	20	1,7	10,4	160/110
35.	50	5,4	15	5,5	8,9	140/ 90
36.	72	29,0	40	8,4	11,0	150/ 80
37.	57	4,6	10	4,8	15,8	175/105
38.	30	5,3	12	1,4	10,2	120/ 90
39.	31	3,6	10	1,9	13,9	210/130
40.	44	5,3	19	1,3	13,5	170/110
41.	57	2,8	13	13,5	9,9	150/ 80
42.	52	27,0	30	7,4	10,1	205/115
43.	38	2,7	15	15,3	9,0	150/ 80
44.	46	2,7	10	7,3	8,6	135/ 60
45.	58	3,7	20	1,3	14,5	150/100
46.	30	2,1	6	1,9	6,0	125/ 80
47.	49	1,4	5	2,3	18,7	150/100
48.	51	2,5	20	4,6	9,5	140/ 95
49.	53	1,0	2	1,2	15,0	120/ 80
50.	61	3,6	20	12,0	9,3	160/ 90
51.	30	2,2	5	2,7	10,8	140/100
52.	68	22,8	50	5,6	9,2	190/100
53.	50	6,8	15	3,2	11,7	130/ 95
54.	64	5,3	20	5,8	6,9	140/ 80
55.	69	9,1	50	1,8	12,4	140/ 90
56.	60	7,3	20	5,0	15,2	150/ 90

Fall Nr.	Alter	Phen- acetin- menge kg	Dauer der Einnahme Jahre	Kreatinin mg%	HB	RR
57.	65	4,9	18	5,3	8,8	180/ 90
58.	56	1,8	10	5,7	11,7	205/105
59.	57	4,6	10	16,8	10,8	160/ 95
60.	66	3,7	20	4,8	12,5	140/ 90
61.	45	1,1	3	6,6	7,9	160/110
62.	65	9,1	20	10,1	9,0	130/ 70
63.	34	5,5	15	7,1	7,0	120/ 80
64.	66	5,0	30	8,0	9,0	140/ 80
65.	48	3,6	10	7,4	7,5	140/ 60
66.	34	3,8	14	1,6	10,1	90/ 60
67.	57	7,8	20	2,4	13,0	155/ 80
68.	56	13,6	31	19,0	8,0	110/ 75
69.	50	1,8	10	6,2	8,8	160/100
70.	55	5,0	10	2,4	13,9	190/100
71.	59	9,1	10	11,0	8,2	140/ 80
72.	62	15,0	5	8,9	10,8	200/ 90
73.	39	1,8	10	2,3	16,3	175/110
74.	60	6,0	40	5,1	12,0	180/110
75.	62	4,3	20	13,1	6,8	155/ 95
76.	48	2,0	11	10,1	7,1	240/130
77.	45	3,6	10	10,8	8,0	160/ 90
78.	57	10,9	15	4,5	10,5	190/110
79.	34	1,4	5	2,7	7,7	160/110
80.	35	2,8	15	0,8	18,3	180/100
81.	51	28,0	33	22,2	8,2	110/ 80

II. Männer: 19

Fall Nr.	Alter	Phen- acetin- menge kg	Dauer der Einnahme Jahre	Kreatinin mg%	HB	RR
1.	49	5,5	6	9,2	8,2	140/ 80
2.	37	3,6	10	2,4	11,7	160/110
3.	45	2,7	15	27,5	8,6	180/110
4.	65	12,6	20	4,0	14,3	145/ 80
5.	54	18,9	34	16,2	9,7	130/ 60
6.	59	30,9	34	12,4	8,1	150/ 75
7.	56	19,7	18	38,0	8,6	190/110
8.	47	18,3	20	1,0	10,8	110/ 70
9.	56	4,3	20	9,6	10,6	140/ 80
10.	41	1,2	5	2,5	14,1	165/115
11.	41	5,0	10	1,8	11,0	180/110
12.	60	3,6	10	3,5	11,2	180/ 90
13.	50	5,5	20	8,9	10,4	160/ 90
14.	60	13,7	25	5,5	10,0	150/ 90
15.	38	2,0	10	4,5	8,8	160/100
16.	35	1,8	10	3,7	11,9	130/ 90
17.	53	3,7	10	8,0	7,5	160/110
18.	50	3,6	20	1,9	6,6	170/ 90
19.	61	13,4	30	14,3	8,2	160/105

Kreatinin	Harnstoff	Konzentra- tionsver- mögen	Kreatinin- Clearance	Phenol- rot	Phenacetin- menge	Lipo- fusin
1,1 mg%	59 mg%	1018	76 ml/min	17 %	6,5 kg	
1,2 mg%	37 mg%	1026	41 ml/min	16 %	1,0 kg	+
1,0 mg%	39 mg%	1020	60 ml/min	30 %	18,3 kg	+

Der Urinbefund war durch eine fehlende oder nur geringe Proteinurie bei wechselnder Leucocytenzahl gekennzeichnet. Vereinzelt fanden sich Erythrocyten, fünfmal trat eine Markokämaturie auf. Zylinder wurden sechsmal gefunden. Röntgenologisch konnte anhand des i. v.-Pyelogramms zehnmal der Nachweis von Papillennekrosen gebracht werden.

Die bakteriellen Kontrollen ergaben:

Bacterium coli	27 mal
Bacterium coli + Enterokok-	
ken	36 mal
Mischflora	15 mal
steriler Urin	22 mal

Die Blutdruckwerte der 100 Patienten waren unterschiedlich:

Ein diastolischer Wert über 100 mm Hg fand sich bei 41 der Patienten, 29 lagen mit 90 mm Hg an der Grenze, 30 der Patienten zeigten normale Blutdruckwerte.

Von den insgesamt 100 als reine Phenacetinnieren erfaßten Patienten sind bereits 26 verstorben, davon 14 im Zustand der Urämie, 8 an Sekundärkomplikationen der chronischen Niereninsuffizienz. Drei sind inzwischen in das chronische Hämodialyseprogramm der IV. Medizinischen Klinik aufgenommen worden (Tabl.II).

Die untenstehende Tabelle III enthält getrennt für weibliche und männliche Patienten den Kreatininwert am Ende der 1. Behandlung und das Verhalten im Verlauf der weiteren Beobachtung:

Tabelle II

Einige Werte der inzwischen verstorbenen 26 Patienten

Ge- schlecht	Alter	Kreatinin mg%	Phenacetin- menge	Dauer der Einnahme Jahre	RR	Lipo- fusi- nose	Todesursache
♀	47	8 → 15	9,1	20	190/105		Urämie
♀	55	2,4 → 11,4	7,0	8	240/150	+	Herzversagen- Präurämie
♀	35	12,0 → 15,9	8,4	15	110/ 60	+	Urämie
♀	46	11,2	5,3	29	210/100	+	Herzversagen- Präurämie
♀	57	4,8 → 19,5	4,6	10	175/105		Urämie
♀	38	15,3 → 5,8	2,7	15	150/ 90		Magenblutung- Urämie
♀	61	12,0	3,6	20	160/ 90		Urämie
♀	68	5,6 → 9,0	22,8	50	190/100		Herzversagen- Präurämie
♀	64	5,8	5,3	20	140/ 80		Herzversagen- Präurämie
♀	65	10,1 → 40	9,1	20	130/ 70		Herzversagen
♀	48	7,4	3,6	10	140/ 60		eitriges Peritonitis- Urämie

Ge- schlecht	Alter	Kreatinin mg%	Phenacetin- menge	Dauer der Einnahme Jahre	RR	Lipo- fusi- nose	Todesursache
♀	56	19,0 → 7,0	13,6	31	110/ 75		Grippepneumonie
♀	59	11 → 9,8	9,1	10	140/ 80		Herzversagen
♀	62	8,9	15,0	5	200/ 90		Urämie
♀	60	5,1	6,0	40	180/110		Herzversagen- Urämie
♀	62	13,2 → 7,1 → 24	4,3	20	155/ 95		Urämie
♀	48	10 → 18,9	2,0	11	240/130		Urämie
♂	49	9,2 → 17,2	5,5	6	140/ 80		Urämie
♂	37	2,4 → 6,6	3,6	10	160/110		Herzversagen
♂	45	27,5 → 13,2	2,7	15	180/110	+	Urämie
♂	54	16,2 → 12,9	18,9	34	130/ 60		Urämie
♂	59	12,4 → 8 → 23	30,9	34	150/ 75		Urämie
♂	56	38 → 21	19,7	18	190/110	+	Urämie
♂	60	5,5 → 5,4	13,7	25	150/ 90	+	Magenblutung-Urämie
♂	61	19,3 → 18,8	13,4	30	160/105	+	Urämie
♂	53	8 → 20	3,7	10	160/110		Urämie

Tabelle III

Ge- schlecht	Kreatinin am Ende der 1. Behandlg.	Zahl	Konstant	Anstieg	Urämie	Phenacetin durchschn.	pro Tag	Dauer
♂	< 1,5	1	1			18,3	2,5	20
	1,5 - 4	8	5	3		6,25	1,3	13
	> 4	10		2	7	9,0	1,25	20,4
♀	< 1,5	9	8	1		4,5	1,25	18,1
	1,5 - 4	28	14	14		4,8	0,8	17,2
	> 4	44	10	24	7	7,2	1,0	18,3

Daraus ersieht man, daß bei einem Anfangskreatinin zwischen 1,5 und 4 mg% die Neigung zur Konstanz und Verschlechterung sich die Waage hält, wohingegen bei einem Ausgangswert des Kreatinins über 4 mg% eine deutliche Tendenz zur Verschlechterung besteht. Gleichzeitig ersieht man einen gewissen Zusammenhang zwischen dem Durchschnittsverbrauch pro Patient und der Verschlechterungstendenz, wohingegen ein Zusammenhang zwischen zunehmender Retention und dem durchschnittlichen Tagesverbrauch sowie der durchschnittlichen Dauer des Phenacetinmißbrauchs nicht besteht (Kurve 1).

Die Tabelle IV - Seite 25 dieser Arbeit - enthält die Daten von 20 Patienten, die annähernd die gleiche Menge Phenacetin - etwa 6 kg über einem Zeitraum von 6 bis 50 Jahren - eingenommen haben. Im allgemeinen würde man die ernsthaftere Nierenschädigung in dem Fall erwarten, wo der Phenacetinmißbrauch am längsten war; aber dies ist nicht der Fall. Normale Kreatininwerte wurden im Fall 9, 11, 17 und 20 gefunden, wo ein Phenacetinmißbrauch von 15, 19, 29 und 50 Jahren vorlag.

Auf der anderen Seite wurden die höchsten Retentionswerte in den Fällen 1, 3 und 14 gefunden, wo ein Abusus von 6, 9 und 20 Jahren bestand.

- Tabelle IV siehe nächste Seite -

Tabelle IV

Fall	Alter	Phenacetineinnahme		Serum-Kreatinin
		Zeit	Gesamtmenge	
1.	49	6	5,5	17,2
2.	55	8	7,0	2,3
3.	29	9	7,3	7,8
4.	43	10	5,8	2,5
5.	30	12	5,3	1,4
6.	55	12	5,5	5,6
7.	50	15	5,4	5,4
8.	50	15	6,8	2,1
9.	34	15	5,6	1,2
10.	48	18	6,6	4,4
11.	44	19	5,3	1,2
12.	60	20	7,3	4,0
13.	57	20	7,8	2,4
14.	50	20	5,5	14,2
15.	33	21	7,6	1,8
16.	40	24	5,4	1,7
17.	46	29	5,3	1,2
18.	46	30	6,6	5,5
19.	60	40	6,0	5,1
20.	63	50	6,5	1,1

Kreatinin mg%



L e b e r

Der langjährige Phenacentinmißbrauch führt beim Menschen zur Ablagerung von Lipofuscin in der Leber. Da Lipofuscin als Abnützungspigment bei älteren Menschen natürlicherweise vorkommt, setzten wir als Altersgrenze 60 Jahre ein, um das Lipofuscinvorkommen als hinweisend auf den Phenacetinabusus bewerten zu können.

Bei insgesamt 41 Personen dieses Patientenmaterials mit anamnestisch ermitteltem Phenacetinabusus führten wir die Leberblindpunktion aus.

Von den 13 Männern war einer über 60 Jahre, bei einem konnte keine Lipofuscinose nachgewiesen werden. Von 29 Frauen, bis auf 5 alle unter 60 Jahre, fiel das Ergebnis 23mal positiv aus.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag bei 42,3 Jahren, die Durchschnittsmenge des eingenommenen Phenacetins bei 5,2 kg/Person; die durchschnittliche Dauer des Abusus betrug 12,6 Jahre.

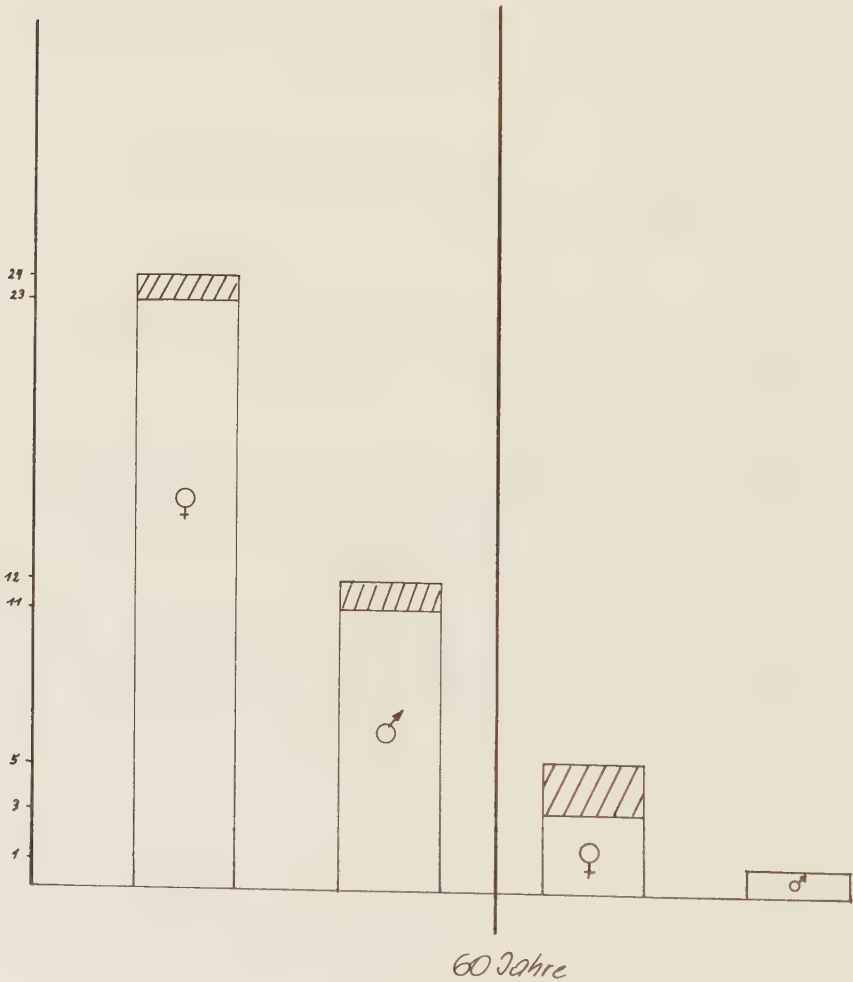
Bei den Männern lag das Durchschnittsalter bei 47,7 Jahren, die Durchschnittsmenge bei 11,2 kg und die Durchschnittsdauer der Einnahme bei 18,6 Jahren.

Leberbiopsien:

insgesamt 42 Patienten und zwar:

13 Männer, davon 1 älter als 60 J.

29 Frauen, davon 5 älter als 60 J.



Blut

Die toxischen Wirkungen durch chronischen Phenacetinabusus betreffen auch das Blutsystem. Phenacetin ist ein Anilinabkömmling und führt als solcher zu Methämoglobin- und Verdoglobinbildung. Die Umwandlung des Blutfarbstoffes hat das charakteristisch "schmutzig-graue" Hautkolorit der Patienten zur Folge, wie wir es auch beim Großteil unserer Patienten vorfanden.

Weiterhin kommt es zu einer hämolytischen Anämie und damit regelmäßig zu erhöhten Reticulocytenwerten. Von den 19 männlichen Patienten wiesen 15 eine Erniedrigung des Hämoglobins von 6,6 g% bis 11 g% auf. Bei 11 von 12 Patienten fanden sich die Reticulocyten bis zu 50 % erhöht.

Bei den Frauen fand sich eine leichte bis schwere Anämie mit Hb-Werten zwischen 5,5 g% und 12 g%. Bei 40 von 48 Untersuchten waren die Reticulocytenwerte bis maximal 130 % erhöht. Die meisten Fälle mit Reticulocytenvermehrung wiesen einen deutlich erhöhten Kreatininspiegel auf.

Beziehung zwischen Reticulocyten und Kreatinin bei 60 Patienten mit Phenacetinabusus:

Reticulocyten	Kreatinin	
	normal bis 1,4 mg%	erhöht über 1,4 mg%
normal	-	2 = 3,3 %
vermehrt	1 = 1,6 %	57 = 95 %

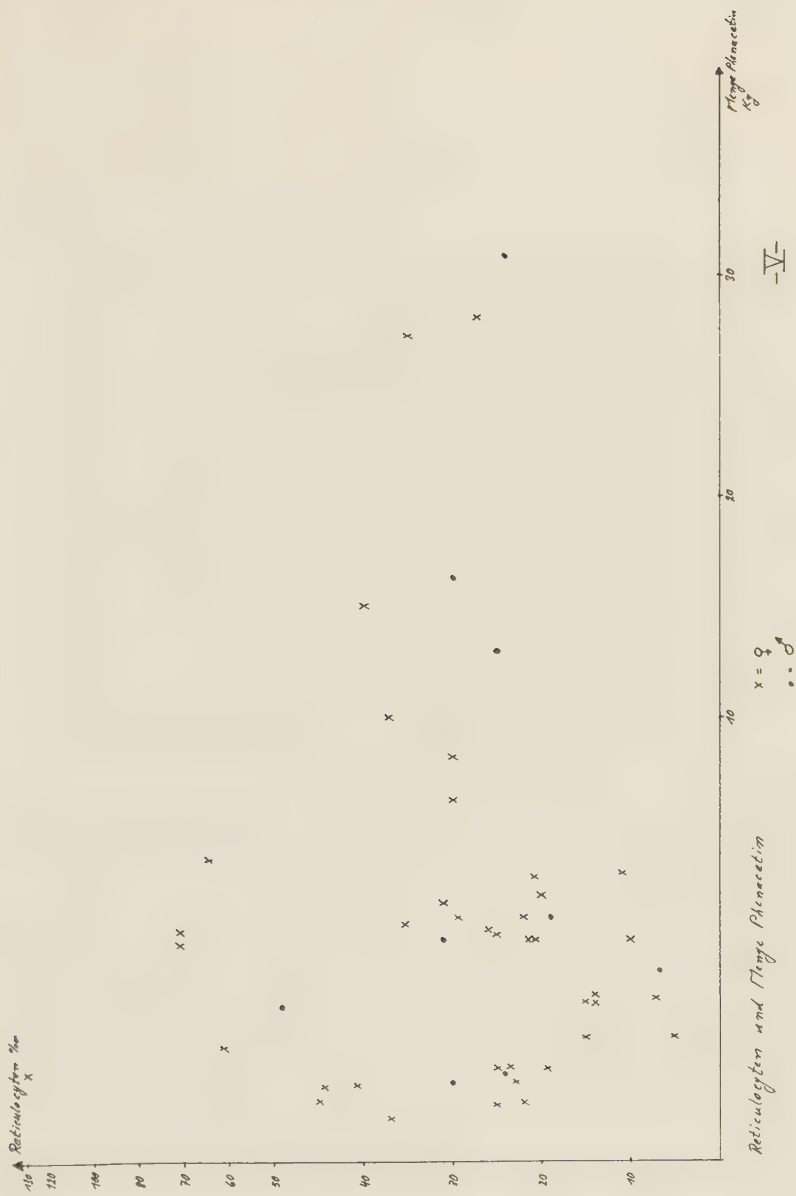
Ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Reticulocyten und der bis zu diesem Zeitpunkt eingenommenen Phenacetinmenge bestand nicht (Tabelle V). Bei Patienten mit niedrigem Hämoglobin waren die Reticulocyten entsprechend erhöht (Tabelle VI). Auffallend war, daß nach Absetzen der phenacetinhaltigen Analgetika bald eine Normalisierung der Reticulocytenwerte erfolgte.

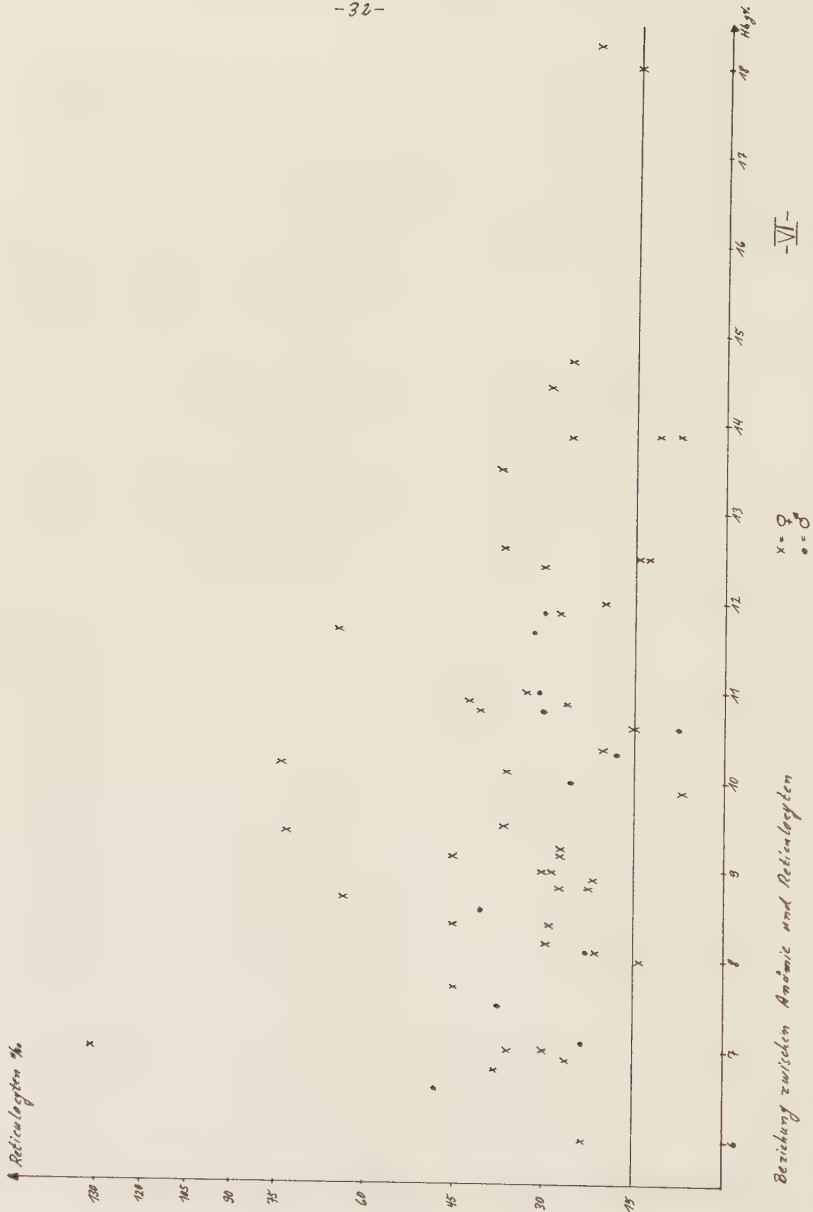
Am Beispiel einer Patientin, die siebenmal in unserer Klinik zur Kontrolluntersuchung erschien, konnten wir verfolgen, wie bei eingehaltener Abstinenz sich die Reticulocyten normalisierten, um bei erneutem Abusus wieder anzusteigen. Der Zeitraum bis zur beginnenden Normalisierung scheint bei drei Wochen zu liegen.



Den Nachweis der Heinz'schen Innenkörper konnten wir im Gegensatz zu anderen Autoren nicht erbringen.

Die bei 30 Patienten durchgeführte Blutuntersuchung nach der Methode von Beutler (6), d. h. 10 bis 15 Minuten langer Färbung mit Brillantkresylblau fiel negativ aus.





III. Diskussion

Synopsis der Befunde:

1. Untersucht wurden 100 Patienten, deren Nierenerkrankung als Folge eines nachweisbaren jahrelangen Phenacetinabusus angesehen werden kann. 2 der Patienten zeigten noch keinerlei Einschränkung der Nierenfunktion. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Grad des Nierenfunktionseinschränkung und der Dauer des Phenacetinabusus, sowie dem durchschnittlichen Tagesverbrauch, wohingegen eine gewisse Beziehung zwischen Durchschnittsverbrauch pro Patient und Einschränkung der Nierenfunktion zu finden war. Bei einem Kreatinin zwischen 2 und 4 mg% als Ausgangswert halten sich die Tendenz zur Verschlechterung der Nierenfunktion und der Konstanz bzw. Verbesserung die Waage, während bei einem Kreatinin von 4 mg% als Ausgangswert eine deutliche Tendenz zur Verschlechterung der Nierenfunktion besteht.
2. Insgesamt wurden 42 Patienten leberbiopsiert; 6 davon waren über 60 Jahre. Von den 36 Patienten war der Nachweis der Lipofuscinose der Leber 34mal positiv.
3. Als typisch gilt die Retikulozytenvermehrung als Ausdruck der hämolytischen Anämie bei Phenacetinnoxen, wobei bei Beendigung des Abusus mit einem Rückgang der Reticulozyten nach 3 bis 4 Wochen gerechnet werden kann.

I. Niere

Von 130 Patienten mit beträchtlichem Abusus phenacetinhaltiger Medikamente konnten nach genauer anamnestischer Befragung, ob bereits vor dem Beginn der Tabletteneinnahme eine Nierenerkrankung bekannt war, oder ob gleichzeitig ein Anhalt für andere Faktoren vorlag, die eine Pyelonephritis begünstigen, 100 Personen ermittelt werden, die als reine Phenacetinnieren angesehen werden können.

Interessant war die Zusammensetzung unseres Patientengutes. Mit 81 % überwiegen die Frauen. Die Feststellung, daß besonders das weibliche Geschlecht zum Abusus phenacetinhaltiger Analgetika neigt, konnten wir übereinstimmend mit anderen Autoren machen (20, 11, 72, 79).

Da Nürnberg eine ausgesprochene Industriestadt ist, interessierten auch hier die beruflichen Einflüsse. Übereinstimmend mit anderen Autoren (11, 18, 19) waren über 50 % der Patienten als Industriearbeiter tätig, so daß doch eine gewisse berufliche Beeinflussung abzulesen ist. Der Medikamentenmißbrauch dauerte bis zur Feststellung einer Erkrankung oder bis zum Aufsuchen des Arztes rund 2 bis 50 Jahre. Während dieser Zeit betrug die tägliche Phenacetineinnahme durchschnittlich 1,2 bis 1,67 g, was einer Tagesdosis von 5 bis 7 Tabletten à 0,25 g entspricht. Der Durchschnittsverbrauch in der Mißbrauchszeit betrug in leichten Fällen 4,7 kg, bei den ad finem gekommenen 8 kg. Dies ist vergleichbar mit den Angaben zahlreicher Autoren. So fand Moeschlin (46) bei leichten Fällen 2 bis 8 kg bei seinen tödlich verlaufenden Fällen 10 bis 20 kg.

Einen Zusammenhang zwischen dem Zeitraum der regelmäßigen Einnahme großer Phenacetinmengen - bei uns zwischen 2 und 50 Jahren - und dem Schweregrad der Nierenschädigung konnten wir im Gegensatz zu anderen Autoren nicht erbringen. Panzram fand einen Nierenschaden bei einer mittleren Abususdauer von 9,6 Jahren, Fehlen einer Nierenschädigung bei einer Abususdauer von 4,7 Jahren. Bei Moeschlin (46) schwankte die Abususdauer bei leichteren, bzw. gebesserten Fällen zwischen 3 und 20 Jahren, bei den ad finem gekommenen lag sie über 10 Jahre.

Auch die Häufigkeit der Nierenerkrankung beim Abusus phenacetinhaltiger Analgetika läßt sich mit anderen Autoren vergleichen. Wir fanden in unserer Zusammenstellung von 100 Abusufällen 98 % Nierenerkrankungen. Das Krankheitsbild der chronisch interstitiellen Nephritis wird von Spühler und Zollinger (75) als anhyperton verlaufend beschrieben. Erst bei zunehmender Schrumpfung treten mäßige Grade der Hypertonie auf. Bei unserem Patientengut fanden sich bei 41 % diastolische Blutdruckwerte über 100 mm Hg, 29 % lagen mit 90 mm Hg an der Grenze. Nur 30 % zeigten hingegen normale Blutdruckwerte.

Röntgenologisch konnten wir anhand des i.v.-Pyelogramms zehnmal den Nachweis von Papillennekrosen erbringen, die von Priscilla Kincaid Smith (34) als erstes Zeichen der Nierenschädigung bei Phenacetinabusus beschrieben werden. Thiele beobachtete (78) das Auftreten von Papillennekrosen bei 21 von 23 Patienten mit Phenacetinabusus. Auch viele andere Autoren betrachten das Auftreten als obligat (15, 19, 26, 31, 37, 39, 75, 76, 78). Bis vor einigen Jahren wurde das Auftreten von Papillennekrosen als typische Komplikation bei Diabetes mellitus

oder bei Obstruktion der ableitenden Harnwege gefunden. In "Progress in Pyelonephritis" beschreibt Gloor bei einem Patientengut von 418 Personen bei 47, die weder eine Obstruktion der ableitenden Harnwege, noch einen Diabetes mellitus hatten, die jedoch einen langjährigen Abusus phenacetinhaltiger Analgetika betrieben haben, das Auftreten von Papillennekrosen. Als auffallend beschreibt er auch die bei der Autopsie der Nieren gefundene gelbe Verfärbung der Papillennekrosen. Er fand ein eisenfreies Pigment, das dem Lipofuscin sehr nahe steht. Diese auffallende Pigmentierung der Nierenpapillen wird auch von anderen Autoren beschrieben (69, 73). Fünf Patienten, die in unserer Klinik im Zustand der Urämie verstarben, wurden obduziert. Bei zwei der derzeit im Hämodialyseprogramm befindlichen Patienten wurde eine Nephrektomie durchgeführt. Bei einem Patienten fand sich ein eisennegatives Pigment in der Niere. Bei den restlichen konnte kein Nachweis dieses lipofuscinähnlichen Pigments der Nieren erbracht werden. Auch bestand bei diesen Patienten mit erheblichem Phenacetinabusus keine Indikation zur Nierenbiopsie. Es wäre angebracht, in Zukunft zum Nachweis dieses Pigmentes bei Patienten mit nachweisbarem Phenacetinmißbrauch eine Nierenbiopsie durchzuführen und entsprechende Färbungen anzufertigen.

Bekanntlich wird von Reubi (60) eingeworfen, daß eine eventuell latente primäre Pyelonephritis durch Kopfschmerzen oder andere Beschwerden Anlaß zum Phenacetinabusus geben könne, so daß also die chronisch-interstitielle Nephritis nicht Folge, sondern Ursache des Phenacetinmißbrauchs wäre.

Gegen diese Hypothese spricht:

Bei zahlreichen von Moeschlin, Spühler und anderen (21, 46, 58, 60, 75) durchgeführten Untersuchungen bestand sicherlich keine Nierenerkrankung vor dem Abususbeginn. Hier waren es Schmerzzustände bekannter Art wie Migräne, Neuralgien oder der Wunsch zur Leistungssteigerung (45, 52), die zum chronischen Mißbrauch führten. Wir selbst konnten bei unserem Patientengut ebenfalls eine vorher bestehende Nierenerkrankung ausschließen. Ebenso wie andere Autoren (47, 53, 75) konnten auch wir eine eindeutige Beziehung zwischen der Schwere der Erkrankung und der eingenommenen Phenacetinmenge feststellen. Läge eine zuvor bestehende primäre Pyelonephritis als Ursache des Phenacetinabusus vor, so müßte der Schwernierenkranke mit geringem Abusus, der leichter Nierenkranke mit schwerem Abusus gemischt vorzufinden sein.

Horisberger und Mitarbeiter (29) fanden in schweizer Uhrenfabriken, daß die Konzentrationsfähigkeit der Nieren bei sonst gesunden Arbeiterinnen, die jahrelang Schmerzmittel einnahmen, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eindeutig eingeschränkt war. Panzram (53) konnte bei mehr oder minder großem Phenacetinabusus eine eindeutige Beziehung zwischen der Menge des aufgenommenen Phenacetins und der Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit feststellen.

Gsell und Mitarbeiter (21), Moeschlin (46) und andere berichten über Patienten mit chronischem Abusus phenacetinhaltiger Medikamente, bei denen sich die gestörten Nierenfunktionsproben deutlich und bleibend nach konsequenter Abstinenz der phenacetinhaltigen Medikamente

besserten. Wir konnten bei unserem Patientengut Fälle aufweisen, die ebenfalls eine deutliche Besserung bzw. Konstanz der Nierenleistung nach Absetzen der Medikamente aufwiesen.

Besonders überzeugend und eindrucksvoll sind die Beobachtungen von Grimlund 1963 (18) über den Zusammenhang von chronischem Phenacetinabusus und einer Nierenerkrankung. Sie werden wegen ihrer Bedeutung ausführlich wiedergegeben:

In der schwedischen Stadt Huskvarna (13.000 Einwohner) arbeiten etwa 3.000 Personen (vorwiegend Männer) in einer metallverarbeitenden Fabrik. Seit der Grippeepidemie 1918/19 ist der Gebrauch von Pulver mit 0,5 g Phenacetin und 0,15 g Coffein verbreitet. Dieses nicht rezeptpflichtige Mittel wird von etwa 2/3 der meist männlichen Pulverkonsumenten wegen seiner stimulierenden Wirkung genommen, ja sogar bei Krankenbesuchen statt Blumen mitgebracht. In Huskvarna betrug der Verbrauch von Phenacetin pro Kopf der Bevölkerung 54 g pro Jahr, in der benachbarten Stadt Jörnköping - hier kaufen auch viele Huskvarner ihr Pulver - 23,6 g und in vier anderen vergleichbaren schwedischen Städten 5,3 bis 8,5 g. Der Phenacetinabusus dauert, abgesehen von einer kurzen Verknappung während des Zweiten Weltkrieges, etwa vier Jahrzehnte an. In Huskvarna beobachtet man im letzten Jahrzehnt einen erheblichen Anstieg der Todesrate an Urämie. 80 % der verstorbenen Männer arbeiteten in der Fabrik und 65 % aller Todesfälle hatten regelmäßig Phenacetin eingenommen (durchschnittlich ca. 10,0 kg pro Person).

In Huskvarna war die Urämiemortalität sechsmal größer als in dem 7 km entfernten Jörnköping. Beim Vergleich mit der

etwa gleichgroßen Stadt Fagersta fanden sich ähnliche Verhältnisse. Eine Fragebogenaktion (936 Personen) ermittelte, daß das Pulver fast immer als Stimulanz eingenommen wurde. Von 189 Personen mit zugegebenem Abusus waren 34 % nierenkrank, von den anderen 747 befragten nur 2,4 %.

Grimlund beschreibt in diesem Bericht einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Prognose der Nierenschädigung und der Höhe des Serumkreatininspiegels. Bei einem Serumkreatinin unter 2,5 mg% bestand nach vollkommenem Stop des Phenacetinabusus Aussicht auf Wiederherstellung. Bei einem Serumkreatininspiegel über 3,5 mg% war die Prognose ungünstig. Eine so genaue Abgrenzung in bezug auf die Prognose und der Höhe des Serumkreatininspiegels konnten wir nicht ziehen. Jedoch fanden wir bei einem Serumkreatinin zwischen 1,5 und 4 mg% am Ende der ersten Behandlung und bei vollkommener Abstinenz eine deutliche Neigung zu Verbesserung bzw. Konstanz der Nierenleistung, während bei einem Kreatinin über 4 mg% die Prognose schlecht steht. 14 unserer Patienten, die bei der Aufnahme ein Kreatinin über 4 mg% aufwiesen, verstarben im Zustand der Urämie. Drei weitere befinden sich im chronischen Hämodialyseprogramm. Das ganze Beobachtungsmaterial führt aber nicht zu dem Schluß, daß eine Nierenerkrankung in jedem Fall die Ursache von Phenacetinabusus gewesen wäre. Die experimentellen Befunde über Nierenschädigungen durch Phenacetin sind widersprechend (13, 44, 45, 55, 79) und bedürfen der weiteren Untersuchungen.

Gsell und Mitarbeiter (21) glauben, daß zum Zustandekommen einer interstitiellen Nephritis durch Phenacetinabusus noch besondere zusätzliche Momente im Spiel sein müssen, da die individuelle Empfindlichkeit der einzelnen doch sehr verschieden ist. Auch dies wäre noch weiter abzuklären.

II. Leber

Gloor (17) beschreibt bei seinen Patienten mit Phenacetinabusus von 1 g/die über 3 Jahre hinweg das Auftreten von Lipofuscin in der Leber. Bei unseren Patienten mit nachweisbarem Phenacetinabusus und Auftreten einer Lipofusciose der Leber lag die durchschnittliche Dauer bei 12,6 Jahren bei den Frauen und 18,6 Jahren bei den Männern. Als Durchschnittsmenge fanden sich bei den Frauen 5,2 kg und 11,2 kg bei den Männern. Der kürzeste Zeitraum der Tabletteneinnahme lag bei 2 Jahren und einer Tagesmenge von 1,4 g. Dieses Auftreten von Lipofuscin in der Leber läßt sich auch tierexperimentell durch Überbelastung mit Phenacetin erzeugen (1, 13, 58, 70, 87). Somit kann das Vorkommen von Lipofuscin in der Leber jüngerer Patienten als ein Hinweis für einen vorliegenden Phenacetinabusus angesehen werden.⁺⁾

III. Blut

Weiterhin wurde untersucht, ob der Grad der hämolytischen Anämie, wie sie bei den Phenacetinpatienten zu finden ist, eine Abhängigkeit von der Dauer der Einnahme oder von der eingenommenen Menge des Medikamentes zeigt. Diesen Nachweis konnten wir nicht erbringen. Wir fanden übereinstimmend mit anderen Autoren bei 74 % der Patienten das Auftreten einer hämolytischen Anämie, die häufig in keinem Verhältnis zur bestehenden Nierenfunktionsstörung stand. Gleichzeitig

⁺⁾ Aus der Pathologie kommen häufig Nachfragen, ob ein Phenacetinabusus vorliegt, wenn bei jüngeren Patienten Lipofuscin in der Leber gefunden wird.

beobachteten wir das von Zollinger beschriebene fahlgraue Hautkolorit der Phenacetinpatienten. Als Ursache dieser hämolytischen Anämie werden folgende Faktoren diskutiert. Da Phenacetin ein Anilinabkömmling ist, führt er als solcher zur Bildung von Verdoglobin-S und Methämoglobin (7, 20, 33, 42, 48, 74, 82, 88, 89) damit zu einer Verkürzung der Erythrocytenlebenszeit (20, 51, 55, 61) und als Folge dieser hämolytischen Anämie zu einer Erhöhung der Reticulocytenwerte. Beutler, Rifkind und andere (7, 46, 47, 61, 88) bezeichnen das Auftreten Heinz'scher Innenkörper und die Erhöhung der Reticulocytenwerte als diagnostisch wichtigen Hinweis auf das Vorliegen eines Phenacetinabusus. Man kann sogar sagen, daß während längerer Verlaufsbeobachtungen das erneute Ansteigen der Reticulocytenwerte ein Zeichen für die Rückfälligkeit der Patienten anzusehen ist, wie wir es auch häufiger feststellen konnten. Den Nachweis der Heinz'schen Innenkörper konnten wir leider nicht erbringen, trotz Einhaltens der von Beutler beschriebenen Versuchsanordnung (67). Bei dem Auftreten der hämolytischen Anämie muß die Empfindlichkeit der einzelnen Patienten individuell sehr verschieden sein, so daß analog zum Primaquine auch beim Phenacetin ein individueller Unterschied im Enzymgehalt der Erythrocyten an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase diskutiert werden muß (41, 48, 86).

Das Phenacetin, ein Derivat des Anilins, mit seiner hervorragenden antipyretischen, analgetischen und sedativen Wirkung ist aus der heutigen Medizin nicht mehr wegzudenken. Bei ärztlich gestellter Indikation treten auch keinerlei Schäden auf. Gegen den zunehmenden Mißbrauch von phenacetinhaltenen Schmerzmitteln gibt es deshalb nur ein wirksames Mittel - den Rezeptzwang. In Schweden z. B. wurde am 1. Februar 1961 die Rezeptpflicht für phenacetin-

haltige Medikamente eingeführt. Der Verbrauch der phenacetinhaltigen Medikamente sank danach schlagartig ab. Von 33,4 Millionen (1959) auf 2,25 Millionen (1962) Tabletten (30), und es sank auch bereits die Zahl der tödlichen Nierenschädigungen.

Zusammenfassung

100 Patienten, die längere Zeit phenacetinhaltige Analgetika im Sinne eines Abusus eingenommen hatten, kamen in einem Zeitraum von 4 Jahren in der IV. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg zur Beobachtung. Auffallend war der hohe prozentuale Anteil der Frauen, nämlich 81 %, die zu diesem Patientengut zählten. Über 50 % dieses Personenkreises waren als Industriearbeiter tätig. Der Hauptgrund für die ständige Einnahme von phenacetinhaltigen Kombinationspräparaten (meist Spalttabletten alter Art) war in Kopfschmerzen mit einem häufig angestrebten euphorischen und stimulierenden Effekt zu ersehen. In einigen Fällen lagen auch organisch ausgelöste Schmerzzustände vor. Die Durchschnittsmenge des eingenommenen Phenacetins betrug 6,8 kg/Person.

Nur 2 der 100 Patienten wiesen bei der Aufnahme keinerlei Zeichen einer Funktionseinschränkung der Nierenleistung auf, die anderen 98 % hingegen zeigten eine mehr oder weniger starke Nierenfunktionsstörung, wobei ein Zusammenhang zwischen der Gesamtmenge der eingenommenen phenacetinhaltigen Präparate zu beobachten war. Ein Zusammenhang zwischen Auftreten einer Nierenschädigung und dem Zeitraum oder der täglichen Menge des eingenommenen Phenacetins konnten wir nicht feststellen. Ausgeprägt war bei nahezu allen Patienten, rund 78 %, das eigentümlich fahlgraue Hautkolorit als Ausdruck der hämolytischen Anämie. Ebenso charakteristisch für das Vorliegen eines Phenacetinabusus fanden

wir die deutliche Erhöhung der Retikuloocytenwerte, wie wir sie bei 85 % der untersuchten Patienten vorfanden.

Den Nachweis der Heinz'schen Innenkörper konnten wir jedoch nicht erbringen. Die bei 42 der Patienten durchgeführte Leberbiopsie erbrachte in 81 % den Nachweis von Lipofuscin in der Leber, so daß das Vorkommen von Lipofuscin in der Leber jüngerer Patienten als beweisend für einen längeren Phenacetinabusus angesehen werden kann.

Man mag Bedenken haben, einen ätiologischen Zusammenhang zwischen dem Abusus phenacetinhaltiger Analgetika und der auftretenden Organschädigungen anzuerkennen, da das Krankheitsbild tierexperimentell nicht gut zu reproduzieren war. In den letzten Jahren haben aber schon eine große Anzahl von Autoren verschiedener Länder mit großem Phenacetin-konsum Krankheitsfälle beschrieben, bei denen kein Zweifel am Zusammenhang zwischen Nierenschädigung und einem jahrelangen Phenacetin-Mißbrauch besteht.

Literaturverzeichnis

1. Abrahams C., A. Wheatley, A.H. Rubenstein and D. Stables
Lancet 1963/II 621
"Hepatuellular Lipofuscin after excessive ingestion of analgesics."
2. David Bell, Kerr, Swinney and Yeates
Brit. med. J. 1969 III, 378 - 382
"Analgesic Nephropathy". Clinical Course after Withdrawal of Phenacetin.
3. Bengtsson U.
Acta med. Scand. 172 Suppl. 388, 5 1962
"A comparative study of chronic non-obstructive pyelonephritis and renal papillary necrosis."
4. Bengtsson, Hood
In "Progress in Pyelonephritis" 297 Davis 1965
"Abuse of phenacetin-containing analgesics and renal damage."
5. Berneis K., Studer A.
Virchows Arch. path. Anat. 343, 75 1967
"Vermehrung von Lipofuscin in der Leber als Folge von Phenacetinabusus."
6. Beutler, E.
J. Lab. und Clin. Med. 1955
"The hemolytic effect of Primaquine."
7. Beutler E.
Nature 1962
"Drug-induced Hemolytic Anemia and the Mechanism of Significance of Heinz-Body-Formation in Red Blood-Cells."

8. Brodie
Clinical Nephrology Immunology 3. Proceedings of
the 4th International Congress of Nephrology.
Stockholm 1969
"Factors Affection Pathogenesis and Course of
Chronic Pyelonephritis."
9. Brodie B., Acelrod J.
J. Pharmac. 97 58 1949
"Chronisch interstitielle Nephritis und Abusus."
10. Dubach
Dtsch. Med. Wschr. 92, 211 - 215 1967
"p-Aminophenol-Bestimmung im Urin als Routine-
methode zur Erfassung von Phenacetinabusus."
11. Dubach, Levy, Minder
Helv. med. Acta 34 297 - 312 1968
"Epidemiological Study of analgesic intake and
its relationship to urinary tract disorders in
Switzerland."
12. Jose Diaz-Esquivel Silas Farmer
Arch. Path. 85 129 - 132 1968
"The effect of phenacetin on experimental ascending
pyelonephritis."
13. Fordham, Huffines and Welt
Clin. Res. Proc. 12, 251 1964
"Phenacetin-induzierte Nierenerkrankung bei Ratten."
14. Forsstöröm Jorma and Welt
Turku 1968 63 S
"Die Anämie bei der chronischen Pyelonephritis
und bei der Niereninsuffizienz."
15. Gloor F. et M. Jenny
Helv. med. Acta 27, 218 1960
"Necrose papillaire et nephrite interstitielle
chronique".
Etude experimentale.

16. Gloor F.
Ergebn. allg. Path. pth. Anat. 41, 64 1961
"Die doppelseitige nicht obstruktive interstitielle Nephritis"
17. Gloor F.
In: Progress in Pyelonephritis p. 287 ed. by Kass
Philadelphia Davis 1965
"Some morphologic features of chronic interstitial nephritis (chronic pyelonephritis) Patients with analgesic abuse."
18. Grimlund K.
Acta med. Scand. 405 1963
"Phenacetin and renal damage at a Swedish Factory"
19. Guenel, Auvigne, Bureau
I. Urol-Nephro. 72 306 - 311 1966
"Papillennekrose in der Niere in Form einer Pseudo-steinbildung als Folge einer chronischen Vergiftung durch Analgetika."
20. Gsell O.
Int. Symp. Malmö 1956
Verlag Friedrich Karl Schattauer Stuttgart
"Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark."
21. Gsell O.
Disk-Bemerkungen in "Phenacetin und Nierenschädigung."
Hrsg. von Sarre et al
Stuttgart 1958 S. 50 und 85
22. Gsell, von Rechenberg, Miescher
Dtsch. med. Wschr. 82 1957 1675 und 1718
"Die primär chronische interstitielle Nephritis."
23. Gsell, Dubach, Raillard-Peucker
Dtsch. med. Wschr. 93 101 - 108 1968
"Phenacetinabusus und Nierenleiden."

24. H. G. Haas
Schweiz. med. Wschr. 16 1956
"Schmerzmittelmißbrauch"
25. Heidlang, Klütsch, Spall, Frohwein
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73 1012 - 1017 1967
"Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Phenacetinniere."
26. Hellebusch A.A.
Dept. Surg. Urol., University Kentucky, Lexington Ky
J. Amer. Med. Ass. 1969 210/6 (1098 - 1100)
"Renal papillary necrosis - A urological emergency"
27. Hengstmann H.
Med. Welt 529 1962
"Mißbrauch phenacetinhaltiger Schmerzmittel und Nierenschädigung."
28. Hensler L.
Dtsch. med. Wschr. 82 1957 202 und 213
"Die chronische interstitielle Nephritis"
29. Horisberger B., Grandjean, Lanz
Schweiz. med. Wschr. 38 1958
"Untersuchungen über den Medikamentenmißbrauch in einem Großbetrieb der schweizerischen Uhren-industrie"
30. Hood B. und Bengtsson
Actualités néphrol. Hôp. Necker 1964 191
Abus d'analgésiques a base de phénacétine et altérations rénales."
31. Hultengren Nils
Acta chirurgica Scandinavia 277 1961
"Renal Papillary Necrosis"
32. Kasanen, Salmi H., A.M. Salmi
Ann. Med. intern. Fenn. 50 1961 185
"Recurrence of pyelonephritis after hospital treatment"

33. Kasanen Anterno
Ann. med. intern. Fenn. 56 1967
"Die Prognose des Nierenschadens und der Anämie
bei den Analgetikamißbrauchern"
34. Kincaid-Smith P.
Lancet 1967 I 859 - 862
"Pathogenese der Nierenläsion nach Abusus von
Analgetica"
35. Kincaid-Smith P.
Med. J. Aust. 56 II/23 (1131 - 1135)
Univ. Melbourne, Parkville
"Analgesic nephropathy. A common form of renal
disease in Australia."
36. Kincaid-Smith P.
Med. Ren. Unit. Univ. of Melbourne Dept. of Med. Roy.
Hospital Melbourne
Clinter 1969 48/3 (207 - 213)
"Clinical and pathological characteristics of
nephropathics from analgesics."
37. Koch, Irvine Mac Iver Liepa
Cand. med. Ass. J. 98 8 - 55 1968
"Renal papillary necrosis and abuse of analgesics"
38. Larsen, Möller
Acta. medica Scandinavia 164 1958
"A Renal Lesion caused by Abuse of Phenacetin."
39. Lindeneg, Fischer, Pedersen, Nissen
Acta Medica Scand. Vol 165 1959
40. Loose
In: Die Pyelonephritis 1966
"Pyelonephritis durch Medikamente"
41. Löhr, Waller
Klin. Wschr. 18 1958 865 - 869
"Hämolytische Erythrocytopathie durch Fehlen an
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in roten Blut-
zellen als dominant vererbliche Krankheit."

42. Marti, H.R.
Schweiz. Med. Wschr. 88 1958 1054
"Die Anämie bei chronischem Phenacetinabusus"
43. Mayer
Med. Welt N.F. 17 2484 - 2486 1966
"Nierenschädigung durch Phenacetinabusus"
44. Miescher, Schnyder, Krech
Schweiz. med. Wschr. 18 1958
"Zur Pathogenese der interstitiellen Nephritis bei Abusus phenacetinhaltiger Analgetica."
45. Miescher, Studer
Schweiz. med. Wschr. 91 1961 939
46. Moeschlin S.
Schweiz. med. Wschr. 87 123 1957
"Phenacetinsucht und -schäden. Innenkörperanämien und interstitielle Nephritis."
47. Moeschlin S.
In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung.
Hrsg. v. Sarre et al Stuttgart 1958
"Phenacetinabusus und Phenacetinschäden in der Schweiz"
48. Moeschlin S.
"Klinik und Therapie der Vergiftungen" 1964
49. Mashoff W.G., Hollmann
Internist 3, 629 1962
"Die interstitielle Nephritis"
50. Nissen, Pedersen
Ugeskr. Laeg. 119 1957 1939
"Pyelonephritis und Phenacetin"
51. Nissen, Friis
Acta Medica Scand. 171 1962
"Further Study of the Mechanism of Reduction of Erythrocyte Survival Time in Phenacetin Habitus and its Relation to "Phenacetin Kidney Disorders".

52. Nordenfelt, Ringertz
Acta Medica Scand. 170 385 1961
"Phenacetin Takers Dead with Renal Failure"
53. Panzram G.
Med. Klin. 59 1964 16 654
"Klinische Untersuchungen über aktuelle Probleme des Phenacetinabusus."
54. Panzram G.
Med. Klin. der Medizinischen Akademie Erfurt
"Klinischer Bericht über 32 Patienten mit Phenacetinabusus."
55. Pletscher, Studer, Miescher
Schweiz. med. Wschr. 48 1214 1958
"Experimentelle Untersuchungen über Erythrocyten und Organveränderungen durch N-Acetyl-Aminophenol und Phenacetin."
56. Pletscher
Bull. schweiz. Acad. med. Wiss. 14 1958
"Zur Pathogenese der interstitiellen Nephritis bei Abusus phenacetinhaltiger Analgetica"
57. Raaflaub J. und U.C. Dubach
Klin. Wschr. 47 1286 1969
"Dose-dependent change in the Pattern of phenacetinmetabolism in man and its possible significance in analgesic nephropathy."
58. Reber K., Studer A.
Med. pharmacol. esp. 13, 257 1965
"Autohistoradiographischer Nachweis von Phenacetin und Phenacetinabbauprodukten im Leber- und Nierenpigment phenacetinbelasteter Katzen."
59. Reubi
In: "Phenacetinabusus und Nierenschädigung",
Hrsg. v. Sarre Stuttgart 1958
60. Reubi
"Nierenkrankheiten" (Bern und Stuttgart 1960)

61. Rifkind R.A., Dannon D.
Blood Vol 25 Nr. 6 1965
"Heinz-Body-Anemia. An ultrastructural Study"
62. Rossi P. and J.P. Mühlethaler
Helv. med. Acta 25 510 1958
"Phenacetinabusus und chronisch interstitielle
Nephritis"
63. Rubenstein A.H., C. Abrahams, N.W. Levin,
D.P. Stables
Arch. intern. Med. 113 378 1964
"Acetophenetidin nephritis and papillary necrosis."
64. Rummel
D.Ä. Nr. 50 1968
"Toxische Nebenwirkungen von Arzneimitteln und
ihre Ursachen."
65. Sanerkin N.G.
Brit. J. Urolog. 38 361 - 370 1966
"Chronische Phenacetinnephropatie"
66. Sarre, Moench, Kluthe
Symposion in Freiburg/Brsg. 1958 Stuttgart 1958
"Phenacetinabusus und Nierenschädigung"
67. Sarre, Rogal
Dtsch. med. Wschr. 48 1964 2269 - 2274
"Nierenerkrankung und Phenacetinabusus"
68. Sarre
"Nierenkrankheiten" 1967
69. Scheidegger
Symposion über "Phenacetinabusus und Nierenschä-
digung"
"Pathologisch-anatomischer Diskussionsbeitrag zur
Frage der sog. Phenacetinschrumpfniere"
70. Schnitzer B. und A. Golden
Amer. J. Path. 46, 917 1965
"The effects of phenactin and its contaminant on
the Kidney of the rat".

71. Schultz Lisa-Maria
Wiss. Z. Univ. Rostock Math.-nat. Reihe 15 153 - 156
"Die klinische Bedeutung der Phenacetinschäden"
72. Schweingruber
Schweiz. med. Wschr. 48 1955
"Probleme der chronischen Vergiftung mit kombinierten Phenacetinpräparaten"
73. Shelley Julion
Clin-Pharmacol: Ther. 8 437 - 471 1967
"Betrachtung über Phenacetin"
74. Sollmann, Torald
A Manual of Pharmacology, London, Philadelphia 1957
"The physiological significance of Met-Hb-Formation"
75. Spühler und Zollinger
Z. klin. Med. 151 1953
"Die chronische interstitielle Nephritis"
76. Talstad Ingebrigt
T. norske Lageforen 86 1102 - 1103 1966
"Papillennekrose der Nieren bei Phenacetin-Nephritis"
77. Thiele, Spühler, Uehlinger
Dtsch. Arch. klin. Med. 209 537 - 576 1964
"Destruierende und sklerosierende chronisch interstitielle Nephritis und Phenacetinabusus"
78. Thiele, Berning
Münchener med. Wschr. 84 1958
"Nierenpapillennekrose und Analgetikamissbrauch"
79. Thölen, Voegtli, Renschler, Schäffer
Schweiz. med. Wschr. 86 1956 946
"Ein Beitrag zur Genese der interstitiellen Nephritis"
80. Thölen H.
Disk-Bemerkungen in "Phenacetinabusus und Nierenschädigung" Stuttgart 1958, S. 43 und 101
81. Thölen H.
Schweiz. med. Wschr. 84 1958
"Interstitielle Nephritis"

82. Thomas M.
Brit. med. J. 1959/I 1020
"Phenacetin and methemoglobinemia"
83. Torhorst J., H.P.Rohr, HU. Zollinger, A.Studer,
J.P. Tanzer
Virchows Arch. path. Anat. 342 70 1967
"Ultrastrukturelle Veränderungen der proximalen Tubulus-
zelle von Rattennieren nach Phenacetinüberbelastung"
84. Uehlinger
Symposion über "Phenacetinabusus und Nierenschädigung"
Schweiz. med. Wschr. 88 452 1958
85. Wattenberg, Beare, Pasons
Sth. med. J. 60 156 - 160 1967
"The overuse of Phenacetin as a cause of renal
papillary necrosis."
86. Waller und Löhr
Internist 1966/6 295
"Enzymopenische hämolytische Anämie"
87. Woodard K., K.F. Post, K.O. Cockrell and M.T.J. Cronin
Toxicol.app. Pharmacol.7 503 1965
Phenacetin: long term studies in rats and dogs
88. Wuhrmann und Jasinski
Dtsch. med. Wschr. 80 1632 1955
"Toxisch hämolytische Anämie nach Phenacetin und
Phenacetintoxikose"
89. Zollinger
Schweiz. med. Wschr. 86 1956 946
"Chronische interstitielle Nephritis bei Abusus von
phenacetinhaltigen Analgetika"
90. Zollinger
in: The Kidney
"Nephritis associated with Analgesic Abuse"
91. Zollinger
Symposium on Geographic Pathology of Renal Diseases
"Chronic Abuse of Phenacetin and Kidney Diseases"

L e b e n s l a u f

Am 11. 4. 1944 wurde ich, Elke Köberle, als Tochter des Landwirtschaftsrates Markus Köberle und dessen Ehefrau Else, geb. Wietoska, in Memel geboren.

Vom September 1950 bis Mai 1953 besuchte ich die Volksschule in Segnitz bei Marktbreit, bis Juli 1954 die Frauentorschule Nürnberg.

Anschließend trat ich in die Mädchenoberrealschule I Nürnberg, Labenwolfstraße ein, wo ich im Sommer 1960 das Zeugnis der Mittleren Reife erhielt. Es folgte ein Jahr an der Höheren Handelsschule in Nürnberg. Im September 1961 kehrte ich in die Mädchenoberrealschule zurück, um dort 1964 die Reifeprüfung abzulegen.

Im Wintersemester 1964 begann ich mit dem Medizinstudium in Erlangen; 1965 legte ich dort das Vorphysikum, 1967 das Physikum und 1970 das Staatsexamen mit Erfolg ab.

Am 1. November 1970 begann ich mit meiner Zeit als Medizinalassistentin in der I. Chirurgie in Nürnberg, wo ich 4 Monate tätig war. Es folgten 6 Monate in der IV. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg und zwei Monate in der Anästhesie-Abteilung.

Seit Dezember 1971 bin ich als Assistenzärztin an der IV. Medizinischen Klinik in Nürnberg tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990